UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1941-1942 N° 307

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION BACTÉRICIDE ET ANTISEPTIQUE
DE
L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE
SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE OCULAIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juillet 1942

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG
pour obtenir le grade de Docteur de l'Université
(Mention Pharmacie)

PAR

L. DOLADILLE
Pharmacien

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. A. SARTORY, Professeur, *Président*
P. CORDIER, Professeur } *Juges*
R. SARTORY, Professeur }

LIMOGES
IMPRIMERIE A. BONTEMPS
—
1942

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION BACTÉRICIDE ET ANTISEPTIQUE
DE
L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE
SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE OCULAIRE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543525_0011

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année scolaire 1941-1942 N° 307

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION BACTÉRICIDE ET ANTISEPTIQUE
DE
L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE
SON EMPLOI EN THÉRAPEUTIQUE OCULAIRE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juillet 1942

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE STRASBOURG

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université

(Mention Pharmacie)

PAR

L. DOLADILLE

Pharmacien

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. A. SARTORY, Professeur, *Président*

P. CORDIER, Professeur } *Juges*

R. SARTORY, Professeur }

LIMOGES
IMPRIMERIE A. BONTEMPS

1942

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ⁂, C. ❁
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ⁂
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ❁, ❁, ⁂

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ⁂, ❁

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ⁂, C. ❁	Bactériologie.
	LAVIALLE, ✻, I. ⁂, ❁	Botanique.
	VOLMAR, ✻, I. ⁂	Chimie organique.
	GUILLAUME, ✻, ❁, I. ⁂, ❁	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ⁂	Chimie analytique.
	CORDIER, ⁂	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ⁂, O. ❁	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M. DUQUENOIS ..... Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ⁂, ❁.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY	Hygiène.
	LAVIALLE	Hydrologie.
	VOLMAR	Chimie minérale.
	GUILLAUME	Zoologie.
	LAPP	Physique.
	PRÉLOT	Législation et Déontologie.
	CORDIER	Chimie biologique.
	R. SARTORY	Cryptogamie.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ❁, I. ⁂	Chimie pharmaceutique.
	JÆGER	Chimie et Physique.
	LEDOUX	Histoire naturelle.
	Mme LALLEMAND, ⁂	Bactériologie et Parasitologie.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur A. SARTORY

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'honneur

En témoignage de notre profonde gratitude pour la bienveillance qu'il nous a constamment manifestée et en remerciement de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A NOS JUGES

M. le Professeur P. CORDIER

Professeur de Pharmacie Chimique à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

M. le Professeur R. SARTORY

Professeur de Matière Médicale à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

en souvenir de sa grande affection.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

avec l'assurance de ma grande reconnaissance
et de mon amour filial.

A MON FRÈRE AFFECTIONNÉ

A MA FAMILLE

A MES AMIS

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons, aujourd'hui, a pour but d'ajouter un chapitre nouveau sur la valeur thérapeutique de l'Hexaméthylène-tétramine, dans plusieurs affections non étudiées jusqu'à ce jour ; elles ont fait l'objet, cependant, de récentes communications à certaines sociétés savantes.

Nous voulons parler surtout de l'action de l'Hexaméthylène-tétramine en thérapeutique oculaire.

Notre exposé se divise en plusieurs chapitres :

1. *L'Hexaméthylène-tétramine.*

   Préparation.
   Propriétés physiques.
   Propriétés chimiques.
   Réactions d'identité.
   Essais.
   Posologie.

2. *Propriétés physiologiques de l'Hexaméthylène-tétramine.*

3. Ce chapitre comprend nos recherches personnelles, à savoir :

   a) *L'Action de l'Hexaméthylène-tétramine sur un certain nombre de microbes pathogènes* in vitro *et leurs toxines.*

   b) *Utilisation de l'Hexaméthylène-tétramine dans le traitement de certaines maladies : typhoïde, choléra, tétanos.*

c) *Action de l'Hexaméthylène-tétramine sur la toxine tétanique et l'intoxication tétanique par voie sanguine, essais sur le virus herpétique.*

4. *Etude du pouvoir empêchant de l'Hexaméthylène-tétramine sur un certain nombre de microbes virulents. Essais de cultures sur différents milieux antiseptiques y compris sur la bile vésiculaire du chien.*

5. *Emploi de l'Hexaméthylène-tétramine comme antiseptique. Contre-indications possibles à l'emploi de l'Hexaméthylène-tétramine.*

6. *Action de l'Hexaméthylène-tétramine sur les affections oculaires.*

7. *Addenda : Partie vétérinaire : action sur la variole aviaire et la diphtérie aviaire.*

8. *Conclusions.*

Avant d'aborder l'exposé de ce travail, nous désirons exprimer notre reconnaissance envers notre maître, M. le Professeur A. Sartory, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, qui nous confia le sujet de cette thèse et nous guida au cours de nos recherches.

Nous adressons notre témoignage de gratitude à MM. les Professeurs R. Sartory et P. Cordier qui ont bien voulu faire partie du jury de notre thèse.

Nous remercions notre ami, M. le Docteur Grelault, de Blois, ancien chef de clinique des Quinze-Vingts, qui a introduit en thérapeutique oculaire l'usage de l'Hexaméthylène-tétramine et qui nous a fait profiter de sa grande expérience et de sa science ophtalmologique.

Nous reproduisons ici une partie de ses observations et nous lui sommes reconnaissant de nous avoir permis de collaborer à l'étude de l'Hexamétylène-tétramine en thérapeutique oculaire.

CHAPITRE PREMIER

L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

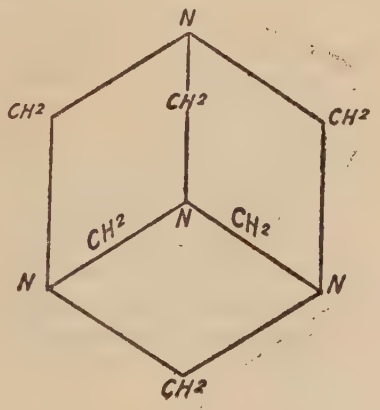
L'Hexaméthylène-tétramine a été découverte en 1860 par Boutlerow. Elle a été introduite dans la thérapeutique par Nicolaier (28) sous le nom allemand « Urotropine ». Elle a obtenu un grand succès et est devenue un médicament très employé.

L'Hexaméthylène-tétramine avait été proposée comme médicament nouveau à la Société de Thérapeutique en 1894 ; ce n'est que plus tard qu'on reconnut ses propriétés remarquables et qu'on l'employa de plus en plus sous son nom d'Hexaméthylène-tétramine et sous de nombreux noms déposés. Elle a été inscrite à la Pharmacopée française au supplément de 1920 et à toutes les pharmacopées étrangères.

Préparation

On l'obtient en traitant le formol commercial par de l'ammoniaque ; il y a une élévation notable de la température et par évaporation du liquide, on recueille des cristaux que l'on fait recristaliser dans l'alcool.

Sa formule généralement admise est la suivante :



Propriétés physiques

L'Hexaméthylène-tétramine se présente sous forme de dodécaèdres rhomboïdaux, incolores, brillants, hygroscopiques, très réfringents, de saveur sucrée, puis amère. Elle ne fond pas mais se volatilise partiellement. Elle ne distille pas sans altération à la pression normale et dégage alors des vapeurs à odeur de méthylamine.

Elle est soluble dans l'alcool (17,9 parties), l'eau (1,23 parties), le chloroforme (12 parties), l'acétone, le benzène. Elle est peu soluble dans l'éther.

En refroidissant à 0°, la solution aqueuse d'Hexaméthylène-tétramine, il se dépose un hydrate auquel Delépine, après une mesure cryoscopique en milieu acétique faite dès la dissolution, a attribué la formule (CH2) 6 N4, 60H2. Cet hydrate perd de l'eau, même à basse température, et se décompose vers 13°5.

Propriétés chimiques

L'Hexaméthylène-tétramine est une base faible, neutre à la phénolphtaléine. Elle fait virer le méthylorange comme les anilines, mais elle est plutôt basique au tournesol alors que les anilines sont indifférentes à ce réactif.

Action des acides

a) *Acides minéraux.* — Les acides dilués bouillants décomposent l'Hexaméthylène-tétramine en aldéhyde formique et chlorure d'ammonium. Dans certaines conditions expérimentales, cette décomposition donne lieu à la formation de méthylamine, provenant de l'action du chlorure d'ammonium sur l'aldéhyde formique.

A froid, les acides donnent des sels. On a obtenu un chlorhydrate, un bromhydrate, un sulfate, un phosphate, des nitrates, des périodates, perchlorates, perbromates. L'acide nitreux fournit des dérivés nitrosés, peu stables. On peut provoquer, également, des métaborates et un arséniate.

b) *Acides organiques.* — Un grand nombre donne des sels utilisés en pharmacologie : l'acide formique, l'acide acétique, les acides chloro et trichloracétiques.

On a préparé aussi des camphrorates, tartrates, citrates, malates, lactates.

L'acide cyanhydrique ne forme pas de produit d'addition, mais l'iminodiacétonitrile NH (CH2 CN) 2. Les acides phénols réagissent par leur fonction acide et donnent naissance à des sels simples ou doubles.

L'acide salicylique engendre le salicylate. On peut, également, obtenir le picrate et les sulfophénolates.

Action des sels métalliques

Ces composés agissant sur l'Hexaméthylène-tétramine, il se produit de nombreux sels complexes, avec les sels d'argent, de lithium, de sodium, de glucinium, de magnésium, de calcium, de baryum et de strontium. Elle donne des combinaisons avec les halogénures de cadmium, avec les halogénures de mercure, avec les halogénures de zinc. Les chlorures de manganèse, de fer, de cobalt, de cuivre donnent des produits d'addition.

Hydrogénation

L'Hydrogénation peut être réalisée par certains agents ou par réduction électrolytique. L'action de l'hydrogène naissant, fourni par l'acide chlorydrique et la limaille de zinc, donne de la méthylamine et de l'aldéhyde formique.

Par réduction électrolytique, on obtient un mélange des trois méthylamines.

Oxydation

L'acide azotique réagissant sur l'Hexaméthylène-tétra mine, dans l'acide acétique, engendre de la méthylamine, de l'oxyde nitreux et de l'ammoniac. Le permenganate de potassium provoque la formation d'acide formique et d'ammoniac.

L'eau oxygénée, réagissant sur l'hexaméthylène-tétra-

mine, à une température inférieure à 50°, donne un produit d'addition.

Dérivés halogénés

L'Hexaméthylène-tétramine se combine avec les halogènes en donnant des produits d'addition contenant 2 ou 4 atomes de ceux-ci.

Réaction de condensation

L'Hexaméthylène-tétramine s'associe avec un grand nombre de composés organiques, éthers-sels, éthers α-cétoniques, éthers sulfoniques, cétones, α halogénées, phénols, — pour donner des produits qui, par hydrolyse, permettent d'obtenir certains composés : amines, aldéhydes, éthers glycocolliques, amino-cétones.

Réactions d'identité

Action sur l'Antipyrine

L'Antipyrine, en milieu aqueux chlorydrique, donne avec l'Hexaméthylène-tétramine, après ébullition et refroidissement, un précipité blanc, cristallisé, de diantipyrine-méthane, résultant de la condensation de l'antipyrine avec l'aldéhyde formique formé au cours de l'hydrolyse.

Action sur le β-Naphtol

Ce réactif provoque une réaction analogue à celle de l'antipyrine, le précité formé est le β-Naphtolméthane.

Action des Halogènes

Les dérivés dichlorés servent, également, à caractériser l'antipyrine.

Action de l'acide salicylique
(Réaction de Jorissen)

Quand on chauffe doucement 0 gr. 10 d'Hexaméthylène-tétramine avec 0 gr. 10 d'acide salicylique et 5 cm^3 d'acide

sulfurique, on obtient une coloration rouge-carmin due à la présence du formol dans la molécule.

Action de la Fuschine

Un petit fragment d'Hexaméthylène-tétramine, dissous dans une goutte d'eau additionnée d'acide chlorhydrique concentré et de deux gouttes de réactif de fuschine bisulfitique, donne une coloration bleue augmentant peu à peu.

Essais indiqués au Codex

1° L'Hexaméthylène-tétramine ajoutée, lentement, en refroidissant, à l'acide sulfurique concentré, ne doit pas se colorer.

2° La solution aqueuse à 5 %, acidulée par l'acide azotique doit rester limpide quand on l'additionne d'azotate de baryum (*sulfates*). La même solution ne doit donner ni trouble, ni coloration quand on la traite par l'hydrogène sulfuré (*métaux lourds*) ou par l'iodomercurate de potassium en solution alcaline (*sels ammoniacaux*).

3° Elle ne doit pas contenir de *chlorures*. La recherche se fait en milieu très acide pour éviter la précipitation d'une combinaison d'Hexaméthylène-tétramine et d'azotate d'argent.

Posologie

Forme bucale. — 1 gr. à 1 gr. 50 par jour, mais certains auteurs en font absorber des doses très supérieures sans inconvénients.

Forme injectable. — Doses variant entre 1 gr. 25 et 2 gr. 50.

CHAPITRE II

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

L'Hexaméthylène-tétramine réalise la prophylaxie urinaire dans la fièvre typhoïde, dans les cystites purulentes, simples ou compliquées d'hyperthophie prostatique.

Nous savons aussi que ce produit donne de bons résultats dans l'urétrite, la pyurie, la blennorrhagie, la bactériurie et rend service à la chirurgie urinaire en faisant l'antiseptie de l'urine pendant l'intervention chirurgicale.

L'Hexaméthylène-tétramine constitue un dissolvant de l'acide urique et des urates. On la considère comme utile dans la diathèse urique, dans les calculoses hépathiques et néphrétiques et dans les troubles digestifs parfois si pénibles des arthritiques.

Ce produit peut être administré par la voie rectale et par injection sous-cutanée, intra-veineuse ou même intra-rachidienne. Il faut agir très prudemment (d'après Patein) (29) chez les néphrétiques et les cardio-rénaux.

Si elle n'est pas, à proprement parler, un diurétique, elle est un régulateur de l'excrétion urinaire. Dans l'encéphalite léthargique, on a préconisé le même médicament soit en injection intra-veineuse, soit en injection intra-rachidienne ou plus simplement *per os*.

L'Hexaméthylène-tétramine augmente l'excitabilité vagale (20). Elle possède une action convulsivante (30).

En injection intraveineuse, elle modifie la perméabilité méningée et son association au sérum antitoxique donne des résultats intéressants dans le traitement du tétanos (6).

L'addition d'Hexaméthylène-tétramine à l'arsénobenzol et au novarsénobenzol, diminue la toxicité de ces composés, sans nuire à leur action thérapeutique (23).

Elle permet aussi le passage, dans le liquide céphalo-rachidien, de l'arsenic, chez un lapin ayant reçu des injections d'Hexaméthylène-tétramine et de novarsénobenzol (Mutermilch) (27).

La dose maxima de Novarsénobenzol tolérée par le lapin passe de 0 gr. 20 à 0 gr. 40, si, au moment de l'emploi, on l'additionne d'une quantité égale d'Hexaméhylène-tétramine. Le pouvoir spirochetocide n'est pas diminué par cette adjonction (Machado) (23).

On a, également, utilisé l'Hexaméthylène-tétramine contre la grippe (25). On l'a aussi employée, contre la rétention d'urine post-opératoire, en injections intra-veineuses à la dose de 0 gr. 25 par cm^3 (5).

Associée à l'acide cholique, elle est indiquée dans le traitement de la lithiase biliaire (17).

Elle a été prescrite dans le traitement de la fièvre typhoïde (36). Elle possède des propriétés antiseptiques très nettes vis-à-vis du bacille typhique *in vitro* (8).

Elle détruit de nombreux microorganismes contenus dans les eaux, à l'exception du colibacille beaucoup plus résistant (2).

Nicolaier (28) attribuait ses propriétés au dégagement de formol. Host (16) et Hanzlik (12) étaient du même avis. Hinnemann (15) a retrouvé du formol dans l'urine, 10 à 15 minutes après l'ingestion d'urotropine.

On peut, cependant, penser que l'Hexaméthylène-tétramine a une action propre, indépendante de celle due au formol qui peut être mis en liberté. D'après Gross (11), il n'y a pas de preuve que l'activité de ce médicament soit due au formol.

Une grande partie de l'Hexaméthylène-tétramine tra-

verse l'organisme sans être décomposée par l'acidité des milieux en formol et ammoniaque.

La réaction de Jorissen, souvent positive dans l'urine d'individus ayant absorbé de l'Hexaméthylène-tétramine, permet de retrouver 1/100.000 de formol ; or, une si faible quantité de formol a une action bactéricide problématique.

Les mêmes expériences répétées en milieu alcalinisé par 0,20 % de carbonate de sodium, afin d'éviter toute mise en liberté du formol, ont donné des résultats analogues.

CHAPITRE III

RECHERCHES PERSONNELLES

Action de l'Hexaméthylène-tétramine sur un certain nombre de microbes pathogènes « in vitro »

La valeur antiseptique de l'Hexaméthylène-tétramine *in vitro*, a été étudiée par A. Duthoit (8). Il est important, lorsqu'on recherche la valeur antiseptique d'un composé chimique à propriétés bactéricides lentes, de l'étudier dans un milieu qui n'exerce lui-même aucune action sur les germes mis en expérience. On a utilisé le milieu de Ringer, parfait à cet égard (voir nota I).

Pour étudier la valeur antiseptique de l'Hexaméthylène-tétramine, on a examiné l'action sur le bacille typhique et parathyphique A et B, sur le bactérium coli et sur le pneumobacille de Friedlander.

Ces bacilles ont montré une résistance variable.

Paratyphiques A et B

Les paratyphiques A et B ont été les plus sensibles à l'action de l'Hexaméthylène-tétramine. Emulsionnés au taux de 15 à 20 millions par centimètre cube, dans une solution de Ringer contenant 2 % d'Hexaméthylène-tétramine, leur nombre a déjà diminué de moitié au bout de 24 heures et ils sont, pratiquement, tous détruits du 4e au 6e jour.

1. *Formule de la solution de Ringer :*

Chlorure de sodium	6 grammes
Chlorure de potassium	0 gr. 075
Chlorure de calcium	0 gr. 10
Bicarbonate de sodium	0 gr. 10
Eau distillée	1.000 cm^3

Bacille typhique

Le bacille typhique, dans les mêmes conditions expérimentales, résiste un peu plus longtemps ; le 2e jour seulement, le nombre des germes vivants est réduit de moitié et il faut attendre au 7e jour pour arriver à la stérilisation complète.

Bacterium Coli et Pneumobacille de Friedlander

Le *bacterium coli* et le *pneumobacille de Friedlander*, offrent à l'action de l'Hexaméthylène-tétramine une résistance plus grande, telle que, après 7 jours, le nombre des germes vivants atteint encore 5 à 10 % du nombre initial, et la stérilisation n'est complète que le 10e jour.

Variation de l'action avec la concentration des solutions

D'autre part, la valeur antiseptique des solutions d'Hexaméthylène-tétramine varie avec la concentration. En employant une solution à 1 % au lieu de 2 %, la stérilisation des bacilles typhiques et paratyphiques n'est obtenue qu'en 6 ou 7 jours, au lieu de 4 à 6.

Celle du *Bacterium coli* et du *Pneumobacille de Friedlander* ne se produit pas même après 10 jours et il faut employer une solution à 3 % pour les détruire en 5 jours.

On peut donc dire que l'Hexaméthylène-tétramine a sur ces divers microbes un pouvoir bactéricide net tel qu'une concentration de 2 % en liquide de Ringer (milieu très favorable au maintien de la vitalité microbienne) tue la totalité des germes en 4 à 10 jours suivant les espèces étudiées.

Cette action bactéricide est fonction de la concentration de la solution d'Hexaméthylène-tétramine et elle est d'autant plus complète et d'autant plus rapide que celle-ci est plus élevée.

Utilisation de l'Hexaméthylène-tétramine dans le traitement de la fièvre typhoïde

Les travaux de Crowe et du Professeur Chauffard sur les bons effets de l'Hexaméthylène-tétramine dans le traitement des complications biliaires de la fièvre typhoïde, ont suggéré à Triboulet (H.) et Lévy (F.) (36) l'idée d'en étudier les applications systématiques dans la dothiénenthérie ; ils avaient fait de cet emploi un exposé expérimental dans la presse médicale (février 1913). Ayant d'abord essayé l'ingestion par voie buccale, ils lui ont substitué l'injection par voie hypodermique dans la région iléo-fessière. Ils injectent une solution à 40 % (1 cm^3 = 0 gr. 40 Hexaméthylène-tétramine) ; on pousse d'abord 5 à 6 cm^3 puis, au bout de 2 à 3 jours, 8 à 10 cm^3 et on peut même aller jusqu'à 15 cm^3 par jour, ce qui fait 4 gr. 80 à 6 gr. de médicaments, *pro die*. On continue la médication pendant 10 à 12 jours consécutifs et même, dans les cas graves, jusqu'à 20 jours.

L'injection est assez douloureuse et on peut avoir quelques incidents, catarrhe vésical, mais pas de néphrite.

Dans les cas simples, cette méthode a donné une détente complète en 5 injections. Dans les cas graves, on constate une tolérance parfaite du médicament, une amélioration de l'état général, diminution de la diarrhée, abaissement de la température.

La voie hypodermique est plus active et il semble qu'il soit avantageux de pratiquer, aussitôt que possible, l'introduction unique à doses massives de 8 à 12 cm^3 soit, 3 à 5 gr. par jour. Les quantités fractionnées agissent moins bien.

Une demi-heure après l'injection, on peut déceler le formol dans l'urine.

Essais sur le vibrion cholérique

Dans le cas du vibrion cholérique, Mutermilch (27) a également essayé l'emploi de l'Hexaméthylène-tétramine pour rendre la barrière vasculo-méningée imperméable aux anticorps microbiens. Il a utilisé des lapins vaccinés vis-à-vis du vibrion cholérique par voie péritonéale et leur a injecté, dans la veine, 1 à 2 grammes d'Hexaméthylène-tétramine. Les liquides céphalorachidiens, recueillis à intervalles de 20 minutes à 6 heures, se montrent agglutinants à un taux de 400 à 500 fois inférieur au taux sanguin.

L'Hexaméthylène-tétramine rend donc la barrière vasculo-méningée, perméable légèrement aux anticorps microbiens.

Traitement du tétanos par l'association d'Hexaméthylène-tétramine et de sérum

Après les travaux de Le Fevre de Arric et Millet, on a essayé de voir si la propriété qu'a l'Hexaméthylène-tétramine de modifier la perméabilité méningée pourrait être utilisée en thérapeutique. Cette expérience a été faite par L. Couvy (6), dans 3 groupes d'affections : syphilis nerveuse, méningite cérébrospinale et tétanos. Dans les 2 premières, l'administration d'Hexaméthylène-tétramine a certainement une action favorable mais les essais n'ont pas été poussés très loin. Cependant, des malades atteints de méningite cérébrospinale, chez lesquels des cloisonnements déjà constitués rendaient aléatoires les effets du sérum en injection intrarachidienne, ont été soumis à des introductions sous-cutanées de sérum antiméningococcique précédées d'injections intraveineuses de 1 gramme d'Hexaméthylène-tétramine.

La guérison obtenue, sans séquelles, montre que les anticorps microbiens franchissent dans ces conditions la barrière vasculo-méningée comme le faisaient prévoir les expériences de Le Fevre de Arric et Mutermilch.

Dans le cas du tétanos, les premiers essais ont été encourageants puisqu'on a obtenu 26 guérisons sur 21 cas traités.

Assali, Lambert et Popoff (1) ont conduit ainsi le traitement : chaque injection de sérum spécifique était précédée, à 1/2 heure d'intervalle, par l'administration par voie intraveineuse de 0 gr. 50 à 1 gr. d'Hexaméthylène-tétramine.

La quantité totale de sérum, pour chaque traitement, a varié de 180 à 460 cm^3, la dose inoculée étant déterminée par la gravité de l'état du malade.

La statistique précitée montre bien le rôle curatif de l'Hexaméthylène-tétramine.

Action de l'Hexaméthylène-tétramine sur la toxine tétanique. Emploi dans le traitement du tétanos

L'Hexaméthylène-tétramine favorise l'intoxication par la toxine tétanique et le traitement de cette intoxication par l'antitoxine tétanique, en exaltant le pouvoir pexique du nevraxe tant pour la toxine que pour l'antitoxine.

L'injection intraveineuse d'Hexaméthylène-tétramine permet aussi le passage d'une faible quantité d'aglutinines, de bactériolysines, d'hémolysines, dans le liquide céphalorachidien du lapin.

Essais sur le virus herpétique

Le Fevre de Arric et Millet (18) ont fait des essais sur le virus de l'herpès ; dans les conditions habituelles, ce virus ne peut franchir la barrière hémato-encéphalique, après injection d'Hexaméthylène-tétramine, suivie d'inoculation virulente dans la veine, le virus passe dans le sang du névraxe et tue les animaux par encéphalite.

On introduit dans la veine, ou sous la peau d'un lapin une dose de 1 gr. d'Hexaméthylène-tétramine ; une heure plus tard, on procède à l'inoculation intraveineuse du virus ; il se produit une encéphalite herpétique et la mort survient après 13 jours. L'Hexaméthylène-tétramine se conduit ici comme produit infectant. On a constaté sa présence dans le liquide céphalorachidien.

Essais sur l'influence pexique de l'Hexaméthylène-tétramine sur l'intoxication tétanique par voie sanguine

Les mêmes auteurs (19) ont procédé aux essais suivants : Un lapin de 2.200 grammes a reçu dans la veine marginale de l'oreille, 0 gr. 5 de toxine tétanique, tuant la souris au 1/1000 cm^3. Deux jours plus tard, le lapin présente une légère parésie du train postérieur ; ce symptôme disparaît les jours suivants et le lapin survit.

Un autre lapin, de 2.300 grammes, a reçu 1 gr. d'Hexaméthylène-tétramine et une heure plus tard 0 gr. 5 de la même toxine. Le surlendemain, il présente une parésie marquée du train arrière; le jour suivant, une raideur caractéristique des muscles du tronc et des membres ; des crises convulsives apparaissent et l'animal meurt le 6e jour après l'inoculation.

Le lapin, traité par l'Héxaméthylène-tétramine et injecté d'une faible dose de toxine tétanique, a donc fait, contrairement au témoin, un tétanos généralisé.

Il faut en conclure que l'Hexaméthylène-tétramine a agi sur les endothéliums vasculaires en modifiant la perméabilité de ceux-ci à la toxine et a permis une fixation (pexie) plus aisée du poison tétanique sur la cellule nerveuse, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un véhicule comme le liquide céphalorachidien.

Expériences sur la perméabilité des antitoxines

D'autres expériences ont été faites sur l'augmentation de perméabilité aux antitoxines par l'Hexaméthylène-tétramine.

A la suite des travaux de Le Fevre de Arric et Millet, Mutermilch (26) a cherché si l'Hexaméthylène-tétramine pouvait augmenter la perméabilité méningée aux hémolysines, bactériolysines et antitoxines.

Il est possible de déterminer la production locale d'anticorps hémolytiques dans la cavité méningée du lapin, au

moyen d'injections intrarachidiennes, d'hématies appartenant à une espèce animale étrangère.

Les anticorps apparaissent dans le liquide céphalorachidien, 4 ou 5 jours après l'injection antigène.

Toutefois, il est souvent nécessaire de faire parvenir l'anticorps, très rapidement, au contact des toxines ou microbes présents dans la cavité méningée et on a, en général, recours à une injection directe de sérum thérapeutique dans le canal rachidien, car la barrière vasculo-méningée ne peut être franchie par des anticorps, administrée sous la peau ou dans les veines. Or, l'Hexaméthylène-tétramine peut rendre cette barrière vasculo-méningée perméable à certaines toxines et on a pensé qu'elle pourrait, également, la rendre perméable aux anticorps. La confirmation expérimentale a été faite.

Dans une première expérience, une série de lapins immunisés activement vis-à-vis des hématies de mouton et dont les sérums se montrent hémolytiques au taux variant de 1/5.000 à 1/15.000 reçoivent, dans la veine marginale de l'oreille, 1 gramme d'Hexaméthylène-tétramine dissous dans 5 cm^3 d'eau distillée. Des ponctions sont ensuite pratiquées, à travers le ligament occipito-atloïdien, à des intervalles variant de 5 minutes à 5 jours après l'injection d'Hexaméthylène-tétramine et les liquides céphalorachidiens, ainsi recueillis, sont comparés, quant à la teneur en sensibilisatrices hémolytiques, aux liquides recueillis chez des animaux de contrôle, vaccinés au même degré mais n'ayant pas reçu d'injection d'Hexaméthylène-tétramine.

On a constaté l'absence régulière d'hémolysines chez les animaux de contrôle ; par contre, chez les lapins traités par l'Hexaméthylène-tétramine, les hémolysines ont fait leur apparition dans le liquide céphalorachidien, déjà 15 à 20 minutes après l'administration du produit. Leur taux a monté, progressivement, pour atteindre le maximum de concentration (1/50 à 1/250) vers la deuxième heure, puis a commencé à faiblir pour disparaître complètement le 5e ou 6e jour.

Dans une seconde expérience, on a injecté, à des lapins

normaux, dans la veine marginale de l'oreille, 10 cm^3 de sérum anti-mouton fortement hémolytique (au 1/10.000) ; à un certain nombre d'entre eux, on a administré en injection intraveineuse, 1 gramme d'Hexaméthylène-tétramine.

Les liquides céphalorachidiens recueillis, une heure ou deux après, sont hémolytiques au taux égal 1/300 à 1/500 du taux hémolytique du sérum, tandis que les liquides céphalorachidiens des animaux, non soumis à l'action de l'Hexaméthylène-tétramine, sont dépourvus de toute action hémolytique.

Il résulte de ces expériences que l'Hexaméthylène-tétramine, produit non toxique, rend la barrière vasculo-méningée perméable aux hémolysines des animaux vaccinés, soit activement, soit passivement.

Les antitoxines et les bactériolysines se comportent comme les hémolysines.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DU POUVOIR EMPÊCHANT DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

Le pouvoir bactéricide ne mesure pas toute la valeur antiseptique de l'Hexaméthylène-tétramine, il faut étudier encore son pouvoir empêchant que l'on peut apprécier en ajoutant de l'Hexaméthylène-tétramine à divers taux, au milieux de cultures habituels, bouillon, eau peptonée, gélose, gélatine.

Essais sur les cultures en bouillon

En bouillon, l'Hexaméthylène-tétramine à 1 pour mille, exerce sur le bacille typhique et les paratyphiques, sur l'entérocoque et même sur le staphylocoque, une action empêchante très marquée ; en solution à 2 pour mille, le typhique et les bacilles paratyphiques ne poussent plus du tout ; en solution à 3 pour mille, l'entérocoque et le staphylocoque ne poussent plus. Dans le cas du pneumobacille de Friedlander on constate un pouvoir empêchant à 4 pour mille et il ne cultive plus à 8 pour mille.

Le *Bacterium Coli* est plus résistant : il faut atteindre une concentration de 2,5 pour 100 en Hexaméthylène-tétramine pour n'avoir plus aucune culture. On constate une action empêchante nette, à partir de 1,5 pour 100.

Essais sur les cultures sur gélose

En culture sur gélose, la concentration de 2 pour mille empêche le typhique et les paratyphiques A et B de pousser. Le staphylocoque et le pneumobacille sont empêchés à 3 pour 1000. Et pour le *bacterium Coli*, il faut atteindre la concentration de 6 à 8 pour 100.

Cette résistance du *Bacterium Coli* à l'action de l'Hexaméthylène-tétramine a amené Calisti (2) à employer cette substance, ajoutée aux milieux ordinaires de cultures, pour l'isolement direct de ce bacille de l'eau, les autres microorganismes de l'eau étant très sensibles à l'action de l'Hexaméthylène-tétramine.

Essais de culture sur bile vésiculaire du chien

D'autres expériences ont été faites sur la bile vésiculaire du chien. Cette bile constitue un milieu de culture pour les microbes.

Si on injecte à un chien de 10 kilos, 2 gr. 50 d'Hexaméthylène-tétramine dans le saphène, la bile vésiculaire recueillie ensuite a acquis un pouvoir empêchant pour le *Bacterium Coli* et le staphylocoque doré et fortement bactéricide pour le bacille typhique et les paratyphiques A et B. Les deux derniers sont tués en 24 heures et le bacille typhique en 48 heures.

Le *Bacterium Coli* est arrêté dans son développement, pendant 2 à 3 jours, puis, à partir du 4e jour, il se développe normalement.

Ce pouvoir bactéricide est bien dû à l'Hexaméthylène-tétramine ; la bile vésiculaire est un milieu alcalin ou l'Hexaméthylène-tétramine reste stable et ne libère pas de formol (les recherches de formol sont négatives).

Si on dose l'Hexaméthylène-tétramine dans la bile, on trouve 0 gr. 161 à 0 gr. 511 pour mille, chiffres supérieurs à ceux qu'il faut atteindre, *in vitro*, pour avoir une action empêchante ou bactéricide.

Autres essais de culture en milieux additionnés d'Hexaméthylène-tétramine

D'autres auteurs ont, également, essayé la culture de divers microbes sur des milieux additionnés d'Hexaméthylène-tétramine.

Deutsch (7) a essayé des cultures de divers microbes sur bouillons normaux additionnés d'Hexaméthylène-tétramine à des concentrations différentes variant de 2 à 0,2 pour 100. L'Hexaméthylène-tétramine empêche de pousser le bacterium coli, le staphylocoque, le streptocoque et le proteus.

Pour une concentration de 2 à 0,6 pour 100, le proteus ne pousse plus.

L'auteur pense que l'addition d'Hexaméthylène-tétramine ne fait que gêner la culture du microbe mais ne le tue pas.

Cultures en milieux alcalins

Toshinobre Ohira (34) a procédé à des cultures en bouillon rendu alcalin par 0,5 pour 100 de soude N/4 ; ce milieu a été reconnu bon pour cultiver de nombreux microbes, bacterium coli, typhique, staphylocoque, proteus.

Ces bouillons ont été additionnés d'Hexaméthylène-tétramine dans la proportion de 2,5 pour 100. L'Hexaméthylène-tétramine, utilisée pour ces essais, avait d'abord été purifiée, lavée à l'éther, puis séchée à l'air pour enlever les dernières traces de solvant, et vérifiée exempte de traces de formol.

Dans les tubes conservés à une température de 20 à 25°, pendant 3 semaines, on n'a trouvé aucune réaction positive du formol dans le bouillon.

Influence de la concentration

Dans les tubes contenant 10 cm^3 de bouillons additionnés d'Hexaméthylène-tétramine à diverses concentrations, on constate, au bout de 20 heures, un arrêt de la pousse du microbe. Pour dénombrer les colonies, on dilue le bouil-

lon prélevé avec de la solution stérile de chlorure de sodium.

Les résultats, obtenus avec le *bacterium coli* et le *bacille typhique*, ont montré que la pousse du microbe est d'autant plus gênée que la concentration en Hexaméthylène-tétramine augmente.

Dans le cas du staphylocoque ou du proteus, on n'obtient pas de gêne de la culture, supérieure à celle obtenue pour le coli et le typhique.

Il est probable que l'Hexaméthylène-tétramine agit sur les cellules des bactéries par plasmolyse.

Des essais comparés de culture en bouillon salé ont montré que la concentration en chlorure de sodium agit davantage que la concentration en Hexaméthylène-tétramine.

Pour le proteus, on a fait des essais sur l'urine. L'urine, elle-même, n'a pas grande action empêchante sur la pousse des bactéries. En milieu urine ammoniacale, c'est l'alcalinité du milieu qui empêche la pousse des bactéries.

D'après tous ces résultats, l'auteur admet une action empêchante légère due à l'Hexaméthylène-tétramine et pas d'action due au formol.

CHAPITRE V

EMPLOI DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE COMME ANTISEPTIQUE

Certains auteurs considèrent que l'action antiseptique de l'Hexaméthylène-tétramine est due à la libération de formol dans l'organisme, en milieu légèrement acide.

Si on dissout 1 gr. d'Hexaméthylène-tétramine dans 200 cm^3 d'acide chlorhydrique à 2 pour 1000, et si l'on maintient cette solution à 40°, la mise en liberté d'aldéhyde formique s'effectue très lendement, elle correspond à la décomposition de 1,5 % de l'Hexaméthylène-tétramine en une demi-heure, de 9 % en une heure et demie, de 18 % en 3 heures et demie.

Dans les conditions habituelles, la quantité d'aldéhyde formique libérée dans l'estomac est si faible qu'elle ne risque pas d'incommoder le sujet. Cet aldéhyde formique se combine, en général, aux protéides présents dans le tube digestif et n'est pas absorbée.

S'il existe de l'hyperacidité, la décomposition de l'Hexaméthylène-tétramine devient notable et l'aldéhyde formique, ainsi libérée, peut occasionner une sensation de brûlure à l'estomac. On évite cet inconvénient en administrant des alcalins en même temps que l'Hexaméthylène-tétramine.

Nous croyons, cependant, que l'Hexaméthylène-tétramine ne se décompose guère dans les tissus et la quantité de formol qui y prend naissance est si faible qu'elle est dépourvue de pouvoir antiseptique.

Les protéides diminuent, d'ailleurs, la formation d'aldéhyde formique, même si la teneur en ions H est appréciable. D'après Floyd de Eds (9), de l'Hexaméthylène-tétramine, dissoute dans un milieu tampon de phosphates à pH 6,8 renfermant des protéides sériques, n'a mis en liberté que 1 pour 1000 d'aldéhyde formique. Après un séjour prolongé de l'Hexaméthylène-tétramine dans un milieu tampon à pH 7,2 contenant des protéides sériques, on ne trouve que des traces d'aldéhyde formique. Une petite partie (0,26 à 0,30 pour 100) de l'Hexaméthylène-tétramine prise par voie buccale, se transforme en acide formique pendant le passage à travers l'organisme chez des sujets sains.

P. Gerard et S. Moissonnier (10) ont étudié la décomposition de l'Hexaméthylène-tétramine dans le sang, *in vitro*, et ont mis au point une méthode de dosage de l'Hexaméthylène-tétramine. Ils ont montré que ce produit, en présence du sang, *in vitro*, à 37° pendant 24 heures, ne subit qu'une décomposition très partielle environ un quinzième de son poids.

On n'a jamais pu mettre, *in vivo*, de formaldéhyde en évidence, dans le sang et le liquide céphalorachidien, chez des individus ayant reçu de l'Hexaméthylène-tétramine.

Aussi ne peut-on espérer, dans des conditions normales, obtenir d'effet antiseptique dans le sang, le liquide céphalorachidien, le liquide d'hydrocèle, les exsudats pleuraux et péritonéaux, la secrétion bronchique.

C'est, essentiellement, dans l'urine que l'Hexaméthylène-tétramine met de l'aldéhyde formique en liberté. Quand l'urine est alcaline, on s'efforce d'abord de la rendre acide en administrant par voie bucale, 5 à 15 gr. de phosphate acide de sodium.

Après ingestion de 1 à 5 grammes d'Hexaméthylène-tétramine, on en retrouve de 32 à 85 % dans l'urine.

La teneur en aldéhyde formique de l'urine ne dépasse pas 1 pour 5000. Elle est insuffisante pour tuer les colibacilles, 2 % d'Hexaméthylène-tétramine étant nécessaire pour arriver à ce résultat (Duthoit) (8).

Cependant, la mise en liberté continue d'aldéhyde for-

mique dans la vessie, entrave le développement des colibacilles, des bacilles typhiques et des agents de la fermentation ammoniacale ; elle ne suffit pas pour diminuer, de façon bien notable, le développement des staphylocoques et des streptocoques.

Il existe, tout de même, quelques contre-indications à l'emploi de l'Hexaméthylène-tétramine ; on observe parfois de l'irritation rénale, de l'albuminerie et même de l'hématurie, sous l'influence de l'Hexaméthylène-tétramine administrée pendant plusieurs jours, à la dose de 4 grammes et davantage. On doit alors cesser le traitement et le reprendre à doses plus faibles. Même à doses modérées, l'Hexaméthylène-tétramine peut, en rendant le milieu acide, occasionner des douleurs de la vessie quand de l'inflammation exalte la sensibilité de cet organe.

Certains auteurs ont prétendu que l'Hexaméthylène-tétramine était un diurétique mais d'après Ruth et Hanzlik (31) il n'en serait rien.

L'Hexaméthylène-tétramine parvient parfois à dissoudre de petits calculs vésicaux uratiques ; mais cette action n'est pas due à l'Hexaméthylène-tétramine elle-même. L'aldéhyde formique formé se combine à l'acide urique en donnant de l'acide diformaldehydourique, soluble dans 300 à 400 parties d'eau, alors que l'urate de sodium ne se dissout que dans 1130 parties d'eau et l'acide urique dans 38.000. Mais l'effet obtenu n'est pas toujours bien net.

Quelques résultats ont été signalés dans les méningites, l'encéphalite léthargique et la polyomyélite ; mais il n'est pas prouvé qu'il y ait une action spécifique : on fait une injection intraveineuse de 1 à 10 cm^3 de solution à 40 % d'Hexaméthylène-tétramine.

G. Toussaint, R. Goetz et M. Vérain (35) ont étudié, comparativement, l'Hexaméthylène-tétramine et l'iodométhylate et l'iodoéthanolate d'Hexaméthylène-tétramine. Ils ont essayé ces corps sur le *Bacterium Coli*, un des germes les plus résistants à l'action de ces produits.

Ils ont opéré sur des urines stérilisées, ensemencées avec une souche active de colibacille. On mesure 10 cm^3 d'urine

stérile et trois gouttes d'une émulsion de colibacille et on ajoute des doses d'antiseptiques telles que la quantité de formol libérable soit théoriquement la même. Au bout de 4, 8, et 10 heures, on prélève une quantité d'urine permettant le dosage du formol libéré et l'ensemencement des tubes de bouillon pour contrôle de stérilité (en considérant comme stériles les tubes qui n'ont pas poussé au bout de 48 heures).

On a constaté que l'iodométhylate est plus actif que l'Hexaméthylène-tétramine. Ce dernier n'arrive pas à stériliser les cultures de Coli au bout de 10 heures.

Contre-indications possibles à l'emploi de l'Hexaméthylène-tétramine

P. Marie et Behague (24) ont constaté certaines contre-indications à l'emploi de l'Hexaméthylène-tétramine, mais surtout dans les cas où il y avait eu ingestion de doses massives. Ils ont remarqué que l'albuminerie puis de l'hématurie suivies d'arthrite sèche coxofémorale tardive. Mais, à doses thérapeutiques, l'élimination rapide empêche des accidents de ce genre.

D'après Ruickholdt (30), l'Hexaméthylène-tétramine aurait une action convulsivante ; il a obtenu, par des expériences sur la grenouille, des convulsions analogues à celles déterminées par la strychnine ou par la picrotoxine et d'origine médullaire.

CHAPITRE VI

ACTION DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE SUR LES AFFECTIONS OCULAIRES

L'Hexaméthylène-tétramine a été utilisée par le Docteur Bailliart en empruntant la voie veineuse. Le Docteur Grelault avait fait ses essais, en thérapeutique oculaire, par la voie sous-conjonctivale. Les résultats, enregistrés par le Docteur Bailliart, ont été une certaine vasodilatation des vaisseaux rétiniens. Dans les recherches ultérieures, le Docteur Grelault s'en est tenu à la voie sous-conjonctivale qui mérite, plus particulièrement, l'attention, la vasodilatation obtenue par la voie veineuse étant très passagère et constituant, cependant, une signature du passage de l'Hexaméthylène-tétramine dans la cavité oculaire et, par conséquent, le franchissement de la barrière formée par la coque oculaire et la membrane choroïdienne.

Emploi de l'Hexaméthylène-tétramine en injections sous-conjonctivales

Nous nous sommes servi d'une solution injectable correspondant à la formule suivante:

1° Hexaméthylène-tétramine 0,08
Soluté Isotonique de chlorure de sodium ..... Q.S.
(pour 1 cc. en ampoules de 2 cc.)
Solution tyndallisée.

2° Chlorhydrate de Para-aminobenzoyl-diéthylamino-éthanol 0,03

(pour une ampoule 1 cc.)

Solution stérilisée.

Le traitement à l'Hexaméthylène-tétramine ainsi présentée sera appliqué dans les affections du segment antérieur et dans celles du pôle postérieur. Dans les deux cas, la formule est la même, mais avec une variante dans la quantité injectée.

Dans le segment antérieur, l'effet sur l'iritis est remarquable. Il y a une action très nette sur la lymphocytose de la chambre antérieure et sur les synéchies. L'acuité visuelle présente une amélioration très rapide. On constate des résultats dans les segmentites antérieures, épisclérites, kératites avec pannus lympathique ou trachomateux, ulcères marginaux, herpès, zona, kératite instertitielle.

Les résultats sont prouvés dans la cataracte sénile, déjà nettement objectivée, dans les masses molles résultant d'une cataracte traumatique ou résiduelles d'une extraction à la pique chez les sujets jeunes, ou encore résiduelles d'une extraction de cataracte sénile.

Dans les lésions oculaires du pôle postérieur, l'Hexaméthylène-tétramine agit d'une façon surprenante dans :

a) Les Choroïdites de toutes étiologies.

b) Encombrements tissulaires cholestérinique ou lipoïdique.

c) Lymphocytose du pôle postérieur.

d) Dégénérescences maculaires séniles, artériolites.

Emploi de l'Hexaméthylène-tétramine en bains oculaires et en collyres

Nous avons utilisé les préparations suivantes :

1° Hexaméthylène-tétramine 40,0

Soluté Isotonique de chlorure de sodium ..... Q.S.

(pour 100 grammes).

Solution tyndallisée.

2° Hexaméthylène-tétramine 8,0
Soluté Isotonique de chlorure de sodium ..... Q.S.
(pour 100 grammes).

Solution tyndallisée.

L'Hexaméthylène-tétramine à 40 %, s'emploie à raison de 10 à 20 gouttes, dans une œillère de sérum physiologique. Elle renforce, localement, l'action des injections précédentes.

En collyre, l'Hexaméthylène-tétramine à 8 % est le médicament prophylactique des affections des milieux oculaires et des membranes profondes. Il est, en outre, prophylactique des affections générales bactériennes et virulentes dont la porte d'entrée est oculaire en même temps que naso-pharyngienne.

Usage ophtalmologique. — Chez tous les malades ayant dépassé la cinquantaine, le cristallin, ne subissant plus le brassage de l'accommodation, voit son métabolisme dévier vers la surcharge calcique, alors que les milieux et membranes profondes évoluent vers la surcharge cholestérinique. L'Hexaméthylène-tétramine à 8 % à raison de 1 à 2 gouttes matin et soir, 20 jours par mois, réalise, par sa diffusibilité, par son action vasodilatatrice, son action activante du métabolime local, la meilleure prophylaxie de la cataracte sénile et des surcharges tissulaires.

Posologie associée de l'Hexaméthylène-tétramine

Les nouvelles expérimentations, en collaboration avec le Docteur Grelault, ont abouti à une pratique de posologie associée.

Le Docteur Grelault avait déjà constaté qu'en matière de traitement général, une injection bismuthique intrafessière (Bivatol, Quinby, Muthanol) semblait agir d'une façon beaucoup plus active lorsqu'on pratiquait, en même temps, une injection intraveineuse d'Hexaméthylène-tétramine (5 cc. à 0 gr. 25 par cc.). Il avait été amené à cette expérimentation en se souvenant de la méthode mise en

avant par le Professeur Loeper, méthode qui avait reçu de son auteur le nom d'Auxothérapie.

La pratique de posologie associée a pris, entre les mains du Docteur Grelault, la forme d'une Auxothérapie sous-conjonctivale.

Une des formes qui doivent attirer l'attention, est l'injection associée d'Hexaméthylène-tétramine à 0,08 pour 1 cc. et de sang veineux prélevé aux veines du pli du coude. Il constitue un apport de défense, présence d'Hémoglobine, de substances protéiques qui s'ajoutent à l'action thérapeutique de l'Hexaméthylène-tétramine et qui empruntent à celle-ci ses propriétés véhiculantes.

Une seconde technique consiste en l'emploi simultané, par la voie conjonctivale, de l'Hexaméthylène-tétramine et des vitamines B et C.

L'attention sur la vitamine B vient d'être attirée par les travaux du Professeur Lhermitte, en collaboration avec Madame Delthil et Di Chiara. Il apparaît, d'après les notations de ces auteurs, que la vitamine B est susceptible de créer des régressions intéressantes, en matière d'opacités cristalliniennes. Les injections ont été faites sous forme de solution aqueuse de Bévitine par la voie sous-conjonctivale.

Ce que nous venons de dire que l'Auxothérapie nous incite à mettre en avant les posologies suivantes :

1° *Voie sous-conjonctivale.* — Nous soulignons l'importance de l'emploi de la novocaïne *non adrénalinée*. Chacun connaît les remarquables travaux du Professeur Leriche. La novocaïnisation du sympathique, la novocaïnisation des régions périarticulaires au cours des entorses, ont démontré que la novocaïne agissait comme un grand vaso-dilatateur dont l'action ne devait pas être empêchée par la présence habituelle de l'adrénaline dans les préparations novocaïnées.

Après l'injection préalable de novocaïne *non adrénalinée*, injecter 1 cc. 1/2 d'Histosmose injectable, chargé de 6 gouttes de Bévitine, solution faible à 2 milligrammes par cc.

2° *Voie balnéo-oculaire.* — Utiliser le bain d'Hexaméthylène-tétramine, comme nous en avons parlé par ailleurs, et

ajouter progressivement dans l'œillère, 8, 10, 12 gouttes de solution faible de Bévitine.

Nous attirons tout particulièrement l'attention sur l'intérêt de telles recherches qui trouvent ici leur application.

Nous devons rappeler ici que l'acide ascorbique trouve, dans les tissus oculaires, un taux représentatif maximum, les vaisseaux rétiniens représentant le lieu le plus riche en acide ascorbique de tout l'organisme.

Nous ne pouvons exciper, dès maintenant, d'expérimentations en cours. Mais n'est-il pas logique de proposer, à ceux que de tels essais intéresseraient, l'emploi sous-conjonctival associé de l'Hexaméthylène-tétramine injectable et de l'acide ascorbique, ceci devant viser plus particulièrement les affections vasculaires du fond de l'œil, états hémorragiques, hémorragies du vitré, thromboses de la veine centrale, etc.

Ces premiers essais pourraient suggérer l'emploi de toute une gamme médicamenteuse soit d'ordre synthétique peut-être endoctrinien ou encore complétant les essais vitaminiques dont la liste déjà longue nous paraît devoir s'enrichir.

Observations du Dr Grelault confirmant l'emploi de l'Hexaméthylène-tétramine en thérapeutique oculaire

Nous joignons ici quelques observations du Docteur Grelahlt qui ont fait l'objet d'une communication à la Société Française d'Ophtalmologie en 1938.

Cet auteur a insisté, particulièrement, sur deux modes vigoureux d'administration de l'Hexaméthylène-tétramine, injection polaire postérieure et l'injection limbique. Polaire postérieure d'une part et limbique d'autre part, s'adressent respectivement aux deux pôles pathologiques du globe oculaire.

Osbervations se rapportant aux affections du pôle postérieur
Lésions choroïdiennes

Observation I. — Madame Delh..., 63 ans, œil gauche 10/10. Le 21 juin 1937, baisse récente de l'œil droit V. =

1/10 à une envergure (1) ; soit 1/30 à 5 m. avec + 3 D : lésion choroïdienne du pôle postérieur : la malade est spécifique, mari mort tabétique : W + +. Nous instituons l'Hexaméthylène-tétramine avant tout traitement spécifique. 26 juin, 4/30 ; 5 juillet, 5/30 ; 31 juillet, 7/30, ces modifications sont antérieures à l'emploi du bivatol.

Observation II. — Madame Fau..., 54 ans, 6 novembre 1937 : lésion maculaire récente de l'œil gauche, V. = 6/10, 3 injections polaires postérieures et bains intercalaires d'Hexaméthylène-tétramine . 27 novembre, V. = 9/10 : persistance d'une impression scotomateuse centrale, la lésion s'est estompée au point de n'être plus connaissable qu'en raison de l'observation antérieure.

Observation III. — Madame Pil..., 27 ans : 22 mai 1937, troubles subits. O.D. : V. = 1/10 : choroïdite maculaire : 24 mai, après injection, V. = 2/10, puis 28 mai, après deuxième injection 4/10 et ainsi de suite, 4 juin 5/10 ; 7 juin, 7/10 ; ophtalmoscopie résiduelle, foyer gris cendré nettement régressé par rapport à l'aspect initial.

Observation IV. — Madame Hub..., 34 ans : œil gauche, baisse récente : choroïdite polaire postérieure ; 3 janvier 1937, 3 D., V. = 1/10 à une envergure : passe à 4,6 et 9/10 et 10/10 à une envergure, avec 6 polaires postérieures le 10 février.

Observation V. — M. Ref... (Dr Fortat), homme, 44 ans, 24 mai, V. = 1/10 baisse récente; 3 juin, après 2 injections, V. = 5/10 ; 14 juin, 7/10 ; lésion au début, fines ponctuations maculaires : ophtalmoscopie résiduelle, laisse deviner la lésion.

Observation VI. — Frill..., homme, 64 ans, œil droit, 3 mars 1937, lésion correspondant à ce qu'on désignait autrefois verrucosités de la choroïde. Traitement 6 semai-

(1) Pour les mauvaises acuités visuelles, le Docteur Grelault place le malade à une envergure moyenne, soit 1 m. 65, le tiers des 5 mètres réglementaires, mode qui permet des réponses et des comparaisons plus précises.

nes. V. passe de 1/50 à 4/10 : à la fin du traitement synchisis étincelant que nous considérons comme un processus d'élimination cholestérinique, une ponte cholestérinique dans le vitré.

Observation VII. — Fav..., homme, 55 ans, capillarité de la région maculaire. V. passe de 1/20 à 3/10.

Observation VIII. — Nous citons un arrêt chez un sujet de 60 ans, dans l'évolution d'une rétinite tigrée ; le premier œil était réduit à la perception lumineuse, le deuxième œil, qui a reçu le traitement, a cessé de baisser depuis 5 ans de balnéation Hexaméthylène-tétramine quotidienne. Ce cas est notre cas initial. Nous avons eu depuis une action d'arrêt très net pour une autre rétinite tigrée.

Observation IX. — Garn..., femme, 50 ans, œil droit 4/10. Fine lésion maculaire : 14 mars 1938, 2 injections, balnéation dans l'intervalle ; 28 mars, V. = 7/10. Lésion maculaire résiduelle minime.

Observation X. — Dup..., jeune fille, 16 ans, choroïdite maculaire, accuse un scotome permanent, 7 mars 1938, 6/10 ; Wassermann négatif ; 26 mars 1938, 10/10.

Observation XI. — Par...Jou..., femme : 28 février 1938, V. = 8 D., 1/10 de chaque œil, 2 traînées de choroïdite traitées spécifiquement depuis 6 mois, 4 polaires. Le 25 mars, 8,3/10.

Neurochorio-rétinite

Observation. — Cour..., femme, 48 ans, papilles à aspect classique de soleil vu brouillé à travers les nuages.

Le résultat a été obtenu par 3 mois de bains d'Hexaméthylène-tétramine, venant après une année de traitements inefficaces, acuité partie de 1/50, revenue à 5/10. Le pôle postérieur s'est éclairci : les lésions choroïdiennes sont devenues constatables et nous avons pu suivre ensuite leur régression.

Affections pôle antérieur

L'infiltration périkératique de l'Hexaméthylène-tétramine agit puissamment dans les épisclérites (l'injection se fait à XI heures à 2 ou 3 millimètres du nimbe ; novocaïne d'abord, l'Hexaméthylène-tétramine 7 minutes après ; aiguille très fine pour éviter le reflux du liquide injecté : le liquide se répand par migration).

Observation I. — Giauf..., femme, 46 ans, spécifique, Wassermann irréductilbe, les 2 faces de la coque oculaire sont infectées, vaste choroïdite disséminée en dedans, épisclérite très inflammatoire à la face externe. Cette épisclérite, quasi irréductible, a cédé à une série d'injections périlimbiques.

Observation II. — Mar... Z..., femme, 36 ans, violente épisclérite, en traitement actuellement. Evolution de même genre que l'observation ci-dessus.

Iritis

Observation I. — Homme de 37 ans (Dr Ger...). Iritis plastique et descemétite : 27 octobre 1937, doigts à 0 m. 80, après 15 jours de traitement atropine et salicylate par un confrère ophtalmologiste. Du 27 octobre au 16 novembre, 4 infiltrations d'Hexaméthylène-tétramine, avec successivement 2/10, 4/10, 7/10, 10/10.

Observation II. — Bour..., homme. Iritis chronique avec fréquents retours inflammatoires. V. = 1/20 en octobre 1937. Après 4 injections, V. = 5/10.

Observation III. — Ch..., femme, 64 ans, poussées incessantes d'iritis qui ont cédé rapidement à l'infiltration d'Hexaméthylène-tétramine. Acuité visuelle non modifiée appréciablement (la malade a des cataractes assez accusées).

Observation IV. — Dev..., femme, iridocyclites des deux yeux avec séclusion : cécité préopératoire : intervention sur un œil ayant reçu plusieurs infiltrations préalables, balnéation postopératoire : V. = 2/10.

Nous attribuons ce résultat, non espéré, à l'infiltration d'Hexaméthylène-tétramine.

Cataractes molles

Nous attirons, à cette place, l'attention sur les heureux effets de la balnéation Hexaméthylène-tétramine sur les masses molles.

Observation I. — Ruhl..., femme, 27 ans, opération de cataracte à la pique. Aux pansements qui suivent, importantes masses molles qui font porter le pronostic de membranule inéluctable par un confrère ophtalmologiste et par moi-même. Revient de province, après 10 semaines de balnéation, V. =10/10.

Observation II. — Caf..., Aulnay-sous-Bois. Observation superposable. Masses molles abondantes, 8 à 10 semaines de balnéation d'Hexaméthylène-tétramine, V. = 10/10, contrairement à nos prévisions.

Observation III. — Mas..., 30 ans ; opération de cataracte. Tentative d'extraction totale terminée par opération classique, masses molles, résoption totale ayant demandé quelques mois d'Hexaméthylène-tétramine. Pas de membranule.

Herpès de la cornée

Cette affection, qui nous semble augmenter de fréquence, est influencée très favorablement par l'infiltration limbique d'Hexaméthylène-tétramine : la lésion dendritique qui, de règle, a une tendance très lente à la réparation, en dépit de l'atropine, est très accélérée par l'Hexaméthylène-tétramine. Chez 5 de nos malades, l'accélération a été très nette et il y a eu regain d'acuité visuelle qui ne semble pas le fait des médications ordinaires.

Entre autres observations, Bal... Y..., 53 ans, 22 novembre 1937, herpès de la cornée droite, injections limbiques ; 26 novembre, V. = 6/10 ; 19 novembre, V. = 10/10.

Kératite phlycténulaire. Pannus lympathique

Nous ne nous sommes pas attaché à traiter la kératite phlycténulaire par l'infiltration limbique. Le jeune âge des malades ne se prête pas à cette médication. Mais chez une malade de 25 ans lymphatique, ganglionnaire, qui traînait un pannus interminable, nous avons obtenu la guérison rapide et la résolution de la bandelette pannique par des injections répétées au niveau de son pédicule.

Nous avons poursuivi la médication, qui nous a paru être, à l'heure actuelle, chez plusieurs autres malades le meilleur moyen de résorption des taies, alors que celles-ci sont encore à un stade évolutif, et non cicatricielles évoluées.

Trachome

Deux essais. L'un d'eux, observation R..., femme de 45 ans, a été des plus intéressants et nous ne saurions trop insister auprès des médecins géographiquement placés pour voir beaucoup de trachomateux en leur demandant leur expérimentation et leurs résultats.

La malade, trachomateuse de longue date, venait de subir un brossage vigoureux quand elle s'est remise entre nos mains : après une courte accalmie, consécutive à ce brossage, il y avait eu, à nouveau, réchauffement des lésions, sécrétion, état photophobique (en raison d'un pannus supérieur). Connaissant la parfaite tolérance des tissus à l'Hexaméthylène-tétramine, nous avons pratiqué un épandage sous-conjonctival total, à savoir le fond des culs-de-sac, la conjonctive bulbaire au niveau du pédicule pannique, et, enfin, la conjonctive palpébrale. Nous avons d'abord poussé la novocaïne, puis, 7 minutes après, la solution d'Hexaméthylène-tétramine, en ayant comme objectif de rester aussi près que possible de la surface de la muqueuse, à la façon dont on procède quand on veut faire une injection intradermique.

Au cours de cette injection, on voit chaque élément de granulation se préciser, faire saillie par rapport au plan lisse de la muqueuse.

Notre malade a été très amélioré par cette application répétée au rythme de 20 en 20 jours.

L'aspect est tel (granulations rose pâle, ensemble de la conjonctive de coloration rosée, absence de sécrétion, disparition de la photophobie) qu'il semble opportun de prononcer le mot de trachome refroidi.

La malade, au cours des différents traitements, n'a jamais obtenu l'impression de bien-être et d'amélioration qu'elle ressent actuellement.

Dans l'intervalle, elle a recours à la balnéation d'Hexaméthylène-tétramine et se soumet, de temps à autre, de son propre mouvement, sans nécessité, pour plus de sûreté, à un nouvel épandage sous-conjonctival.

Nous avons obtenu une guérison de trachome localisé au cul-de-sac supérieur par la seule balnéation prolongée pendant plusieurs mois.

ADDENDA :

PARTIE VÉTÉRINAIRE

Emploi de l'Hexaméthylène-tétramine dans certaines affections microbiennes des animaux

C. Cernaianu et T. Schlenker (14) ont essayé l'Hexaméthylène-tétramine dans la *variole aviaire* (ectodermose typique, la peau et le cerveau présentant les plus importantes lésions ainsi que la plus forte teneur en virus). Les premiers essais, où ils ont donné 0 gr. 20 par kilo d'animal en injection intramusculaire, n'ont pas été fructueux.

De nouveaux essais ont été faits, en injectant 1 gramme d'Hexaméthylène-tétramine par kilo d'animal (en solution à 40 % dans l'eau distillée) puis en faisant une deuxième injection 24 heures après la première.

Les animaux supportent bien ces fortes doses. Les lésions rétrocèdent en 4 ou 5 jours. Après 8 jours les animaux sont guéris, alors que la mortalité chez les animaux non traités est de 100 %.

Le même procédé a été essayé, avec succès, dans le coryza contagieux des poules.

A. Machado (22) a employé l'Hexaméthylène-tétramine dans la *diphtérie aviaire*, contre les lésions muqueuses ou épithéliomateuses qui entraînent la mort dans un grand nombre de cas.

L'injection d'Hexaméthylène-tétramine amène une guérison rapide. On injecte de 0 gr. 6 à 1 gr. par kilo d'animal à deux reprises, à 24 heures d'intervalle. L'Hexaméthylène-tétramine a une action simplement curative et aucunement préventive.

CONCLUSIONS

Nous pouvons tirer, de l'étude que nous venons de faire, les conclusions suivantes :

L'Hexaméthylène-tétramine possède une action bactéricide et antiseptique que certains auteurs s'accordent à reconnaître.

Sur de nombreux microbes, *Bacterium typhi* (Eberth), *Bacterium paratyphi A et B* (Schottmuller), *Bacterium Coli* (Escherich), *Pneumobacille* (Friedlander), *Micrococcus pyogenes* (Rosenbach), *Proteus vulgaris* (Hauseh), elle a une action antiseptique très nette et les empêche de végéter sur les différents milieux de culture essayés. Cette propriété empêchante est d'autant plus marquée que la concentration en Hexaméthylène-tétramine est forte.

Il faut remarquer, cependant, que les divers auteurs ne sont pas d'accord au sujet du mode d'action de ce produit ; les uns, considérant son pouvoir bactéricide et antiseptique comme dû au dégagement de formol formé par la décomposition de l'Hexaméthylène-tétramine, les autres attribuant à ce corps une action antiseptique et bactéricide propre.

Pour d'autres encore, et dans certains cas, l'Hexaméthylène-tétramine n'aurait pas de fonction antiseptique propre, mais elle agirait comme substance modificatrice du milieu permettant ainsi aux antitoxines de pénétrer jusqu'aux centres nerveux et de donner des résultats plus rapidement. C'est l'exemple de l'action sur la toxine et sur l'antitoxine tétanique.

Ce pouvoir modificateur permet aussi la pénétration jusqu'aux centres nerveux de médicaments arsenicaux tels

que arsenobenzols et de rendre leur effet beaucoup plus immédiat.

En médecine vétérinaire, son efficacité est démontrée sur les microbes de la diphtérie aviaire et de la variole aviaire.

Nous retiendrons également de cette étude que l'Hexaméthylène-tétramine est un médicament antiseptique urinaire et un antiseptique général actif et sans danger tant qu'on l'emploie aux doses thérapeutiques normales. Les fortes doses ont quelquefois amené des accidents graves. Mais ces inconvénients, rares d'ailleurs, ne doivent pas faire abandonner l'usage de l'Hexaméthylène-tétramine et de ces multiples dérivés dont la valeur est démontrée depuis longtemps.

Pour conclure, il nous semble incontestable que l'Hexaméthylène-tétramine constitue, en ophtalmologie, une arme précieuse, utilisable dans des lésions ordinairement indifférentes aux thérapeutiques habituelles, intéressante à noter dans ses agissements qui sont, comme nous l'avons pu voir, très réguliers, créant presque à chaque intervention médicamenteuse un palier d'amélioration. Elle réussit souvent là où ont échoué les médications spécifiques et locales.

VU :

Clermont-Ferrand, le 13 juillet 1942,

Le Président du Jury :

A. SARTORY.

Vu et approuvé :

Clermont-Ferrand, le 13 juillet 1942,

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie :

A. SARTORY.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 16 juillet 1942,

Le Recteur d'Académie
Président du Conseil de l'Université.

Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

A. DANJON.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Assali, Lambert et Popoff. — *Bull. Soc. de Pathol. Exot.*, p. 590, 1931.

(2) Calisti. — *Diagnostica e technica di Laboratorio*, t. II, p. 463, 1931. *J. P. C.*, t. XV, p. 259, 1932.

(3) Cazzani (U.). — *Boll. Chim. Farm.*, t. 68, p. 821, 1929.

(4) Cernaianu (C.) et Schlenker (T.). — Variole aviaire et son traitement par l'Hexaméthylène-tétramine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 98, p. 1630, 1928.

(5) Cheinisse. — *Pr. Med.* p. 809, 1924. *B. S. P.*, t. 32, p. 125, 1925.

(6) Couvy (L.). — Traitement du tétanos par l'association urotropine et sérum. *Bull. Acad. Méd.*, t. 106, p. 507, 1931.

(7) Deutsch. — *Wien. Klin. Wochensch.*, n° 45, 1919.

(8) Duthoit (A.). — Valeur antiseptique de l'Hexaméthylène-tétramine « in vitro ». *C. R. Soc. Biol.*, t. 89, p. 656, 1923.

(9) Floyd de Eds. — *Arch. Int. Med.*, t. 34, p. 511, 1924.

(10) Gerard (P.) et Moissonnier (S.). — Dosage de l'utropine. Recherche de sa décomposition dans le sang « in vitro ». *C. R. Soc. Biol.*, t. 87, p. 1073, 1932.

(11) Gross. — *Wien. Klin. Wochenoch*, n° 45, 1919.

(12) Hanzlik (P. J.). — *Cleveland Med. Journ.*, n° 12, 1914.

(13) Hanzlik (P. J.). — *Journal of Urolog.*, t. IV, p. 145, 1920.

(14) Hanzlik (P. J.). — Voir Ruth et Hanzlik (31).

(15) Hinnemann. — *Journ. of the Americ. Med. Assoc.*, 1913.

(16) Host. *Zeitschr. f. Klin. Med.*, Bd 81, 1915.

(17) Leccia. — *U. P.*, t. 68, p. 42, 1927.

(18) Le Fevre de Arric (M.) et Millet (M.). — Localisation du virus herpétique sur le névraxe par voie sanguine sous l'influence d'agents modificateurs de la barrière hémato-encéphalique. *C. R. Soc. Biol.*, t. 94, p. 782, 1926.

(19) Le Fevre de Arric (M.) et Millet (M.). — L'influence pexique de l'urotropine sur l'intoxication tétanique par voie sanguine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 1443, 1926.

(20) Le Grand (A.) et Santenoise (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, t. 97, p. 1481, 1927.
(21) Leulier, Simeon et Finck. — *U. P.*, t. 15, p. 259, 1932.
(22) Machado (A.). — Diphtérie aviaire et Hexaméthylène-tétramine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 1495, 1926.
(23) Machado (A.). — Action combinée du Novarsénobenzol et de l'Hexaméthylène-tétramine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 97, p. 1775, 1927.
(24) Marie (P.) et Behague (P.). — *Bull. Acad. Med.*, t. 28, p. 125, 1920.
(25) Miller. — *U. P.*, t. 53, p. 120.
(26) Mutermilch (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, t. 95, p. 1018, 1926.
(27) Mutermilch (S.). — Immunité microbienne de la cavité méningée. *C. R. Soc. Biol.*, t. 96, p. 397, 1927.
(28) Nicolaier. — *Zeitsch. f. Klin. Med.*, Bd 38, 1899.
(29) Patein (G.). — *J. P. C.*, t. 20, p. 190, 1920.
(30) Ruickholdt (R.). — *Verhandlung der deut. Pharm. Gesellsch.* p. 111, 1927.
(31) Ruth (O.) et Hanzlik (P. J.). — *Journ. Americ. Med. Assoc.*, t. 79, p. 1980, 1922.
(32) Salkowsky. — *J. P. C.*, t. 18, p. 308, 1919.
(33) Stern (L.) et Zeitlin (S.). — Effets de l'urotropine sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. *C. R. Soc. Biol.*, t. 97, p. 642, 1927.
(34) Toshinobu Ohira. — Uber die bakterizide Wirkung des Urotropins. *Centralblatt fur Bakteriologie*, t. 63, p. 85, 1920.
(35) Toussaint (G.), Goetz (R.) et Verain (M.). — Comparaison du pouvoir antiseptique de l'Hexaméthylène-tétramine et de l'iodométhylate d'Hexaméthylène-tétramine. *C. R. Soc. Biol.*, t. 117, p. 194, 1934.
(36) Triboulet (H.) et Levy (F.). — Sur l'emploi de l'urotropine en ingestions hypodermiques dans le traitement de la fièvre typhoïde. *Bull. Soc. Thérapeutique*, avril 1913. *B. S. P.*, t. 20, p. 575 et t. 22, p. 365.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER. — **L'hexaméthylène-tétramine** 3

Préparation 3
Propriétés physiques 4
Propriétés chimiques 4
Réactions d'identité 6

CHAPITRE II. — **Propriétés physiologiques de l'hexaméthylène-tétramine** 9

CHAPITRE III. — **Recherches personnelles** 13

Action de l'hexaméthylène-tétramine sur un certain nombre de microbes pathogènes *in vitro* 13
Utilisation de l'hexaméthylène-tétramine dans le traitement de la fièvre typhoïde 15
Essais sur le vibrion cholérique 16
Traitement du tétanos par l'association d'hexaméthylène-tétramine et de sérum 16
Action de l'hexaméthylène-tétramine sur la toxine tétanique 17
Essais sur le virus herpétique 17
Essais sur l'influence pexique de l'hexaméthylène-tétramine sur l'intoxication tétanique par voie sanguine 18
Expériences sur la perméabilité des antitoxines 18

CHAPITRE IV. — **Étude du pouvoir empêchant de l'hexaméthylène-tétramine** 21

Essais sur les cultures en bouillon 21

Essais sur les cultures sur gélose..... 22
Essais de culture sur bile vésiculaire du chien..... 22
Autres essais de culture en milieux additionnés d'hexaméthylène-tétramine..... 23
Cultures en milieux alcalins..... 23
Influence de la concentration..... 23

Chapitre V. — **Emploi de l'hexaméthylène-tétramine comme antiseptique**..... 25

Contre-indications possibles à l'emploi de l'hexaméthylène-tétramine..... 28

Chapitre VI. — **Action de l'hexaméthylène-tétramine sur les affections oculaires**..... 29

Emploi de l'hexaméthylène-tétramine en injections sous-conjonctivales..... 30
Emploi de l'hexaméthylène-tétramine en bains oculaires et en collyres..... 31
Posologie associée de l'hexaméthylène-tétramine.....
Observations du Dr Grelault confirmant l'emploi de l'hexaméthylène-tétramine en thérapeutique oculaire. 33

Addenda. — **Partie vétérinaire**..... 41

Emploi de l'hexaméthylène-tétramine dans le traitement de la variole aviaire..... 41
Emploi de l'hexaméthylène-tétramine dans le traitement de la diphtérie aviaire..... 41

Conclusions..... 43

Index bibliographique..... 47

Table des matières..... 49

IMPRIMERIE A. BONTEMPS. — LIMOGES